



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 44 28 199 A 1**

51 Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/55
A 61 K 31/47

21 Aktenzeichen: P 44 28 199.4
22 Anmeldetag: 9. 8. 94
43 Offenlegungstag: 15. 2. 96

DE 44 28 199 A 1

71 Anmelder:
Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
79106 Freiburg, DE

74 Vertreter:
Lederer, Keller & Riederer, 80538 München

72 Erfinder:
Feuerstein, Thomas J., Prof. Dr., 79289 Horben, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:
WIRSHING, William C.;
CUMMINGS, Jeffrey L.: Tardive Movement
Disorders. In: Neuropsychiatry, Neuro-psychology
and Behavioral Neurology, Vol.3, No.1, S.23-35;
KUNIYOSHI, Masahiro;
et.al.: Effect of Clonazepam on Tardive Akathisia. In:
Human Psychopharmacology, Vol. 6, 1991 S.39-42;
NOSAKHARE, Osifo G.: Commentary, Drug-related

transient dyskinesias. In: Clinical Pharmacology and
Therapeutics, Vol.25, Nr. 6, June 1979, S.767-771;
LYDEN, A.;
et.al.: Studies on the Melanin Affinity of
Haloperidol. In: Arch.int.Pharmacodyn.259, 1982,
S.230-243;
RUPNIAK, N.M.J.: Alterations in Cerebral Glutamic
Acid Decarboxylase and H-Flunitrazepam Binding
During Continuous Treatment of Rats for up to 1
Year with Haloperidol, Sulpiride or Clozapine. In: J.
Neural Transm. 1987, 68, S.113-125;

54 Verwendung von Flunitrazepam und/oder Chloroquin zur Behandlung von Spätdyskinesien

57 Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Flunitrazepam und/oder Chloroquin zur Behandlung von Spätdyskinesien. Es wurde überraschend festgestellt, daß Spätdyskinesien, die durch neuroleptische Medikamente hervorgerufen werden können, durch die Verabreichung von Flunitrazepam und/oder Chloroquin behandelt werden können, ohne daß unerwünschte Nebeneffekte auftreten.

DE 44 28 199 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 12. 95 508 067/228

5/29

Spätdyskinesien sind spät auftretende, extrapyramidal-motorische Syndrome, die auf die Verwendung von Neuroleptika zurückgeführt werden. Die Erkrankung äußert sich durch stereotype, unfreiwillige (periporale, choreiforme, dystonische oder athetoide Bewegungen und Haltungen. Der hyperkinetische Charakter dieser Erkrankung deutet auf eine relativ erhöhte dopaminerge Transmission in den Basalganglia hin. Diese Vermutung wird dadurch bestärkt, daß Spätdyskinesien durch die Weiterverabreichung von D₂-Dopaminrezeptorblockierenden Neuroleptika unterdrückt werden können, obwohl sich die Bewegungsstörungen typischerweise erst nach der Absetzung des auslösenden Neuroleptikums entwickeln.

Spätdyskinesien sind auf jede Art Neuroleptika zurückgeführt worden. Es hat sich allerdings gezeigt, daß Clozapin und das verwandte Fluperlapin diese Bewegungsstörungen selten auslösen. Daher eignen sich diese Medikamente zur symptomatischen Behandlung dieser iatrogenen Erkrankung. Sie führen allerdings nicht zu einer wirklichen Heilung.

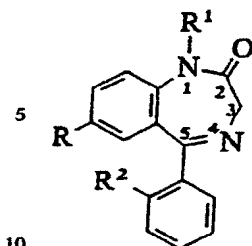
Darüber hinaus sind bereits einige Benzodiazepin-Derivate wie Bromazepam, Clonazepam und Diazepam alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Spätdyskinesien verwendet worden (Tegeler und Woller, Fortschr. Neurol. Psychiatr. 51, 203—226 (1983), Weber et al. Drug Intell. Clin. Pharm. 17, 523—527 (1983), Monteiro Clin. Neuropharmacol. 8, 372—376 (1985), Thaker et al. Am. J. Psychiatr. 147, 445—451 (1990)). Diese Medikamente sind als gamma-Amino-n-buttersäure nachahmende Verbindungen eingesetzt worden und wiesen nur einen wechselhaften Erfolg bei der Behandlung von Spätdyskinesien auf.

Es ist bekannt, daß Chloroquin mit hoher Affinität an Melanine bindet, von denen Neuromelanin u. a. in dopaminergen Zellen der Substantia nigra gespeichert vorliegt. Diese Eigenschaft wurde bei Versuchen mit Affen genutzt, um diese vor einer 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-induzierten, Parkinson-typischen Bewegungsabnormalität zu schützen (D'Amato et al., Nature 327, 324 (1987)). Dieses Toxin bindet stark an Melanine und zerstört bei langsamer Freisetzung aus dieser Bindung die dopaminergen Zellen der Substantia nigra und erzeugt dadurch beim Menschen ein parkinson-Syndrom. Eine Übertragung dieser Theorie einer Schutzwirkung von Chloroquin auf den Menschen oder auf die Behandlung von Spätdyskinesien hat bislang nicht stattgefunden.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Medikament zur Verfügung zu stellen, mit dem Spätdyskinesien erfolgreich behandelt werden können.

Erfindungsgemäß wird zur Behandlung von Spätdyskinesien Flunitrazepam und/oder Chloroquin verwendet.

Flunitrazepam (5-(2-Fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) ist ein Benzodiazepin der Formel:



mit R = NO₂, R¹ = CH₃ und R² = F. Chloroquin (7-Chloro-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-chinolin) besitzt die Formel:



Flunitrazepam- und chloroquinhaltige Präparate sind bereits als Arzneimittel zugelassen. Erfindungsgemäß können solche Präparate verwendet werden, die Flunitrazepam oder Chloroquin in geeigneter Dosis enthalten. Hierzu gehören beispielsweise Rohypnol^{TR}, Flunitrazepam-ratiopharm^{TR} 2 und Chlorochin^{TR}. Erfindungsgemäß kann Flunitrazepam und/oder Chloroquin sowohl in Form von Tabletten oral verabreicht werden als auch als Injektionslösung injiziert werden.

Die Flunitrazepam-Dosis, die einem Patienten täglich verabreicht wird, sollte dabei zwischen 0,1 und 4 mg liegen. Bevorzugt wird eine Tagesdosis von 2 mg in den ersten ein bis zwei Monaten der Behandlung. Später kann die Dosis reduziert werden und beträgt dann bevorzugt 1 mg pro Tag. Bevorzugt beträgt die Flunitrazepam-Dosis, die einem Patienten verabreicht wird, zwischen 1 und 60 µg pro kg Körpergewicht des Patienten.

Bei der Behandlung von solchen Patienten, die an Spätdyskinesien leiden, mit Flunitrazepam kann zunächst eine Verschlechterung der Symptome auftreten. Es kommt jedoch nach zwei bis drei Wochen zu einer deutlichen Besserung. Diese Nebenwirkung während der Übergangsphase kann durch gleichzeitige Verabreichung eines Clozapin-ähnlichen D₂-Dopamin-Rezeptorblockers, der selbst keine Spätdyskinesien auslöst, unterdrückt werden. Dieses ist aber für den Behandlungserfolg nicht ausschlaggebend.

Ohne hieran gebunden sein zu wollen, könnte der folgende vorgeschlagene Wirkmechanismus den überraschenden Effekt des erfindungsgemäß verwendeten Flunitrazepams und/oder Chloroquins erklären. Spätdyskinesien hervorrufende Neuroleptika wie Haloperidol und Chlorpromazin binden mit hoher Affinität an Neuromelanin in den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra. Nach Absetzung des Medikaments dient das Neuromelanin als Depot, welches kontinuierlich das gespeicherte Neuroleptikum in den extrazellulären Raum abgibt. Das freigesetzte Neuroleptikum blockiert dann nur lokal, d. h. innerhalb der Substantia nigra, somatodendritische D₂-Dopaminautorezeptoren und führt so zu einer erhöhten Aktivität der dopaminergen Neuronen, die nicht mehr durch Dopamin, welches von dem Perikaryon freigesetzt wird, inhibiert werden. Das ausschließlich in der Substantia nigra vorhandene bzw.

freigesetzte Neuroleptikum kann die terminalen Dopaminautorezeptoren oder postsynaptischen Dopaminrezeptoren, welche sich im Fall des Striatums einige Zentimeter von der Substantia nigra entfernt befinden, nicht erreichen. Aufgrund der höheren Frequenz der Aktionspotentiale, die entlang der dopaminergen Axone laufen und die Freisetzung von Dopamin von Nervenenden innerhalb des Striatums vermitteln, resultiert im striär terminalen Feld eine erhöhte dopaminerge Neurotransmission.

Diese Hypothese erklärt, warum Spätdyskinesien erst nach Reduktion oder Absetzung des Neuroleptikums auftreten, da nur unter diesen Bedingungen die dopaminergen Rezeptoren des striär terminalen Feldes nicht länger, wie zuvor, antagonisiert werden. Weiterhin erklärt diese Hypothese, warum die, durch die Verabreichung der meisten Neuroleptika eintretende, symptomatische Besserung bei Patienten mit Dyskinesien nach der erneuten Absetzung dieser Medikamente nicht anhält, sondern oft eine Verschlechterung des Gesamtzustandes auftritt. Die zeitweise Besserung kann auf eine Blockade der dopaminergen Neurotransmission im striär terminalen Feld zurückgeführt werden. Es wird postsynaptisch die durch eine Blockade des präsynaptischen D₂-Dopaminrezeptors an den dopaminergen Nervenenden "desinhibierte" Freisetzung des Transmitters maskiert. Die anschließende Verschlechterung der Symptome nach erneuter Absetzung des Neuroleptikums kann durch ein zwischenzeitliches Wiederauffüllen der Neuromelanin-Speicher innerhalb der Substantia nigra mit dem Neuroleptikum erklärt werden.

Eine weitere Bestätigung dieser Hypothese kann darin gesehen werden, daß Spätdyskinesien häufiger bei älteren Patienten auftreten, deren Neuromelanin-Gehalt in der Substantia nigra höher ist als bei jüngeren Menschen (siehe Kaiya, Neuropsychobiology 6 (5), 241 (1980)). Der höhere Neuromelanin-Gehalt bei älteren Menschen kann ein größeres Depot für Neuroleptika darstellen und somit ältere Patienten für Spätdyskinesien anfälliger machen.

Das verabreichte Flunitrazepam bzw. Chloroquin kann dazu führen, daß das Neuroleptikum von den Neuromelaninbindungsstellen innerhalb des dopaminergen Perikaryons verdrängt wird. Durch die erhöhte Freisetzung des Neuroleptikums kann es zunächst zu einer Verschlechterung der Symptome kommen. Eine danach einsetzende Besserung zeigt den Erfolg der Therapie an.

Der Vorteil der erfindungsgemäßen Verwendung von Flunitrazepam besteht darin, daß keine Nebenwirkungen wie Retinopathie, Ototoxizität oder Spätdyskinesien auftreten.

Die folgenden Beispiele beschreiben Patienten, bei denen zur Behandlung von Spätdyskinesien Flunitrazepam eingesetzt wurde.

Beispiel 1

Eine weibliche Patientin im Alter von 63 Jahren mit schizoaffektiver Psychose wurde zunächst mit Haldol^{TR} (2 × 5 mg), Truxal^{TR} und Saroten^{TR} behandelt. In der Folgezeit wurden Truxal^{TR} und Saroten^{TR} abgesetzt sowie die Haldol^{TR}-Dosis auf 2,5 mg reduziert. Nach circa drei Monaten klagte sie erstmals über starke innere Unruhe und Sitzunruhe. Es wurde auf Fluaxol^{TR} umgestellt und nach circa zwei Wochen wurden alle Neuroleptika bis auf Clozapin^{TR} abgesetzt. Nach weiteren zwei Wochen kam es wahrscheinlich aufgrund der Behandlung mit Haldol^{TR} und Fluaxol^{TR} zu ausgeprägten

Dyskinesien, die zu einer stationären Aufnahme führten. Es lagen bei Aufnahme eine permanente Bewegungsunruhe sowie dystone Verkrampfung der Zunge (mit wälzenden Bewegungen) und der Schlundmuskeln vor. Weiterhin bestanden Dyskinesie und Dystonie der mimischen Muskulatur unter Einschuß des Platysma sowie zusätzliche geringere Verkrampfungen und wälzende Bewegungen des Körperstammes und der Rumpfmuskeln mit Schaukelbewegungen sowie Jaktationen des Körpers nach vorne, relativ symmetrisch in Folge unregelmäßiger Bewegungsimpulse der Becken- und unteren Lendenwirbelsäulenmuskulatur in Kombination mit den Stammuskeln. Beim Gehen trat kein bedeutsames Parkinsonoid auf.

Die Patientin wurde zunächst wegen Spätdyskinesien mit Nitoman^{TR}, Clozapin^{TR}, Artane^{TR} und Remestan/^{TR} mite^{TR} behandelt.

Nach weiteren sieben Monaten wurde die Patientin drei Wochen lang mit Rohypnol^{TR} 2 mg zur Nacht sowie anschließend für 13 Monate mit Rohypnol^{TR} 1 mg zur Nacht behandelt. Hierunter verschlechterten sich zunächst die Bewegungsstörungen für einige Tage. Nach circa 14 Tagen kam es jedoch zu einer Besserung zunächst der Schaukelbewegungen, dann auch der orofazialen Dyskinesien. Nach circa vier Wochen berichtete die Patientin über subjektive Besserungen.

Beispiel 2

Ein 54-jähriger männlicher Patient war seit seinem 16. Lebensjahr aufgrund einer paranoid-halluzinatorischen Psychose mit den verschiedensten Psychopharmaka behandelt worden. So auch über Jahre mit Depot-Neuroleptika wie zuletzt im Januar 1991 mit Dapotum^{TR} D100, Neurocil^{TR} und Atosil^{TR}. Im April 1991 traten erstmals Spätdyskinesien im Sinne eines Pisa-Syndroms auf. Zugleich bestanden diskret ausgeprägte Dyskinesien im Mundbereich und es trat ein Wippen der Beine auf. Daraufhin wurde die Dosis Dapotum^{TR} D100 von 14-tägig 2 ml auf 1 ml reduziert. Diese Dosis wurde aber wegen erneuter psychotischer Exacerbation ab Juni 1991 wieder auf 2 ml 14-tägig erhöht.

Die auftretenden Spätdyskinesien sind wahrscheinlich auf die zuvor erfolgte Behandlung mit Dapotum^{TR} D100 und Neurocil^{TR} zurückzuführen.

Ab Dezember 1993 wurden zunächst zwei Monate lang 2 mg Rohypnol^{TR} zur Nacht verabreicht. Anschließend wurde die Dosis auf 1 mg Rohypnol^{TR} reduziert. Unter Rohypnol^{TR} trat zunächst nach Eindruck des Pflegepersonals eine Verschlechterung der Spätdyskinesien ein. Drei Monate nach Behandlungsbeginn erfolgte eine Zurückbildung des Pisa-Syndroms sowie vollständige Zurückbildung der Dyskinesien im Mundbereich.

Patentansprüche

1. Verwendung von Flunitrazepam und/oder Chloroquin zur Behandlung von Spätdyskinesien.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Flunitrazepam verabreicht wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Chloroquin verabreicht wird.
4. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Flunitrazepam in einer Tagesdosis von 0,1—4 µg verabreicht wird.
5. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Flunitrazepam in einer Tagesdosis

von 1—60 µg pro kg Körpergewicht des Patienten verabreicht wird.

6. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Flunitrazepam und/oder Chloroquin in Form von Tabletten oder Injektionslösungen verabreicht wird. 5

7. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Flunitrazepam und/oder Chloroquin in einem Mittel verabreicht wird, das außer dem Wirkstoff gegebenenfalls weitere, in der Galenik übliche Zusätze enthält, die nicht mit Flunitrazepam und/oder Chloroquin wechselwirken. 10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65